



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Polihidrâmnios: Uma Revisão Bibliográfica

Maria Margarida Andrade Avó Passarudo

MAR'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Polihidrâmnios: Uma Revisão Bibliográfica

Maria Margarida Andrade Avó Passarudo

Orientado por:

Dr. Rui Paulo Francisco Marques de Carvalho Oliveira

MAR'2018

Resumo

O polihidrâmnios consiste num aumento excessivo de volume de líquido amniótico no interior da cavidade amniótica. Apesar de alterações na produção ou absorção de líquido amniótico por diabetes gestacional, infecções pelo grupo TORCH, anomalias fetais, cromossômicas ou placentares e gestações múltiplas serem causas conhecidas de polihidrâmnios, em 50 a 60% dos casos a etiologia é desconhecida. Existem várias definições de polihidrâmnios sendo o seu diagnóstico ecográfico. O prognóstico depende da etiologia e gravidade. As complicações associadas a gestações com hidrâmnios consistem em parto prematuro, ruptura prematura de membranas, apresentação fetal desfavorável, prolapso do cordão umbilical, macrosomia ou hemorragia pós-parto. A abordagem terapêutica consiste em amniorredução ou tratamento farmacológico existindo, atualmente, terapêuticas experimentais ainda em estudo. A monitorização perinatal de gestações complicadas por polihidrâmnios deve ser rigorosa na pesquisa etiológica bem como no planeamento do parto devido à elevada mortalidade e morbilidade neonatal associada.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo a organização de informação proveniente de várias fontes de modo a construir um documento esclarecedor no que diz respeito ao diagnóstico, etiologia, prognóstico, terapêutica e monitorização de uma gestação complicada por polihidrâmnios.

Palavras-chave: polihidrâmnios; líquido amniótico; mortalidade perinatal; monitorização perinatal; gravidez de alto risco.

Abstract

Polyhydramnios is an excessive amount of amniotic fluid within the amniotic cavity. Although modifications in production or reabsorption of amniotic fluid caused by gestational diabetes, TORCH infections, foetal, chromosomal or placental abnormalities are known causes of polyhydramnios, 50 to 60% of cases are idiopathic. There are many definitions of polyhydramnios and its diagnosis is ultrasonographic. The prognosis of polyhydramnios depends on its cause and severity. Preterm labour, premature rupture of membranes, abnormal foetal presentation, cord prolapse, macrosomia and postpartum haemorrhage are its reported complications. The therapeutic approach consists in amnioreduction and pharmacological treatment and there are, nowadays, experimental therapies in study. Due to polyhydramnios pregnancies' high morbidity and mortality, perinatal management should be stringent in what concerns the etiological research as well as the planning of delivery.

This bibliographic review aims to organize information from several sources to construct an enlightening document regarding the diagnosis, etiology, prognosis, therapeutics and management of a pregnancy complicated by polyhydramnios.

Key words: polyhydramnios; amniotic fluid; perinatal mortality; perinatal management; high risk pregnancy.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACM: Artéria Cerebral Média

AQP: Aquaporina

CMV: Citomegalovírus

CTG: Cardiotocografia

DP: Desvio-Padrão

HbA_{1c}: Hemoglobina glicosilada

IG: Idade Gestacional

ILA: Índice de Líquido Amniótico

LA: Líquido Amniótico

LDL: Lipoproteínas de Baixa Densidade

PTGO: Prova de Tolerância Oral à Glicose

SNC: Sistema Nervoso Central

STFF: Síndrome de Transfusão Feto-Fetal

TORCH: Toxoplasmose, Outros (Sífilis, Vírus Varicela Zoster, Parvovírus B19), Rubéola, Citomegalovírus e Vírus Herpes Simplex

UCIN: Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Índice

Introdução	1
Materiais e Métodos	2
Regulação Fisiológica de Líquido Amniótico	3
Definição e Diagnóstico Ecográfico de Polihidrâmnios	7
Etiologia de Polihidrâmnios	9
Prognóstico Perinatal	19
Abordagem Terapêutica	22
Monitorização de Gestações com Hidrâmnios	26
Conclusões	29
Agradecimentos	30
Referências Bibliográficas	31

Introdução

O polihidrâmnios, também conhecido por hidrâmnios, consiste num aumento patológico do volume de líquido amniótico, sendo uma condição diagnosticada em, aproximadamente, 0.2 a 3.9% das gestações [1-6]. Apesar de ser um achado relativamente frequente em gestações complicadas por diabetes mellitus, malformações fetais e anomalias cromossômicas, tumores placentares e gestações múltiplas, não existe, ao contrário do esperado, um grande volume de bibliografia publicada acerca de hidrâmnios.

Uma vez que a educação médica acerca do tema tem elevada importância no prognóstico neonatal, a organização da informação proveniente da bibliografia mais recente apresentou-se como uma temática interessante e indicada para expor no Trabalho Final de Mestrado. Assim, esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo a construção de um documento esclarecedor no que diz respeito ao diagnóstico, etiologia, prognóstico, terapêutica e monitorização de uma gestação complicada por polihidrâmnios.

Materiais e Métodos

A metodologia utilizada consistiu na pesquisa na base de dados MEDLINE via PubMed de bibliografia publicada entre de janeiro de 2010 e setembro de 2017 usando as seguintes palavras-chave: hydramnios, polyhydramnios, amniotic fluid regulation, perinatal mortality, perinatal management, high risk pregnancy, placental tumours, congenital infections, gestational diabetes, multiple gestations, fetal hydrops.

A pesquisa foi limitada a artigos escritos em língua inglesa.

Regulação Fisiológica de Líquido Amniótico

Em condições fisiológicas, o líquido amniótico (LA) tem como principal função o suporte do normal desenvolvimento fetal, constituindo também a sua proteção contra situações traumáticas [9]. O volume de LA aumenta rapidamente durante a primeira metade da gestação, passando de cerca de 30 ml à 10^a semana para 350-500 ml à 20^a semana de gestação. Na segunda metade da gravidez, o ritmo de aumento é mais lento, atingindo cerca de 1000 ml à 38^a semana e diminuindo a partir desse momento cerca de 125 ml por semana. Considera-se que na gestação avançada o volume de LA deverá situar-se entre os 500 ml e os 2000 ml [1].

Em circunstâncias normais, o LA circula continuamente para que seja mantido um balanço dinâmico. A sua produção é garantida por processos como a micção, movimentos respiratórios ou por transferência através da pele fetal não queratinizada ou da geleia de Wharton presente no cordão umbilical. Na absorção de LA verifica-se a influência da deglutição fetal e de fenómenos de transferência intramembranar e transmembranar de líquido. Quando estes mecanismos perdem o equilíbrio, os níveis de LA sofrem modificações, sendo que volumes inferiores a 500 ml correspondem a oligohidrâmnios e volumes superiores a 2000 ml designam-se polihidrâmnios [8, 10, 11].

Não estão ainda clarificados os fatores que afetam o volume de LA nos estádios iniciais da gestação. Na primeira metade da gravidez, o LA é essencialmente um transudado do plasma materno, através da decídua e da superfície da placenta, e do plasma fetal, através da pele ainda não queratinizada. A pele fetal é não queratinizada até à 22^a-25^a semanas, o que permite o funcionamento semelhante ao de uma membrana, a qual o LA atravessa sem dificuldade. O LA apresenta-se isotónico em relação ao plasma materno tendo, no entanto, um menor teor proteico. Por volta da 20^a semana, a osmolalidade e o teor em sódio são idênticos aos do sangue materno [1].

Na segunda metade da gestação, os mecanismos responsáveis por alterações no volume de LA são a produção de urina fetal (1010 ml/dia), a produção de líquido pulmonar (380 ml/dia), a deglutição fetal, o movimento intramembranar do LA entre o sangue fetal e a placenta e o movimento transmembranar através do âmnio e do córion [12]. A partir da 24^a semana de gestação, superfícies como a cavidade bucal e nasal já apresentam capacidade de filtração de líquido, mas a sua contribuição (28 ml/dia) é desprezável na regulação dinâmica de volume de LA [3, 11-13].

O sistema renal fetal é uma fonte de LA de elevada importância, uma vez que na presença de agenésia renal bilateral se verifica uma ausência quase total de LA [3, 11-13]. É a partir da 8^a-11^a semanas que existe evidência de funcionamento do sistema renal, por observação de urina no interior da bexiga fetal. A produção pelo feto de quantidades crescentes de urina diluída resulta numa alteração da constituição do LA, que se torna hipotónico mas com concentrações de ureia, creatinina e ácido úrico progressivamente maiores, enquanto as concentrações iónicas e de glicose se tornam inferiores à do plasma materno [12]. Um feto perto do termo produzirá entre 500 a 1200 ml de urina diariamente [3, 11].

A importância do sistema pulmonar fetal na regulação do volume de LA é notória, sendo o fluído traqueobrônquico também determinante na formação dos alvéolos e expansão pulmonar, garantindo a adaptação respiratória do recém-nascido. A traqueia funciona como uma válvula de sentido único impedindo que o LA entre nos pulmões fetais [12]. O líquido de origem pulmonar é libertado de forma intermitente dos espaços alveolares pulmonares para a cavidade amniótica através dos movimentos *respiração-like* fetais [14]. O LA torna-se assim rico em fosfolípidos (como lecitina, esfingomiélin e fosfatidilglicerol), pelo que a quantificação destes tem sido utilizada para avaliar a maturidade pulmonar fetal [1].

O feto humano adquire a capacidade de deglutição por volta da 8^a-11^a semanas de gestação [12] e no terceiro trimestre já deglute grandes volumes de LA (210 a 760 ml/dia) [3, 11]. Como o LA deglutido é quase todo reabsorvido a nível do trato gastrointestinal e a capacidade de deglutição está relacionada com a maturação cortical e estimulação do centro da sede, a orexina-A pode ter um papel estimulante na regulação do LA [3]. Segundo Cho *et al.* [15], no estudo realizado em 2015 em que foram doseadas as concentrações materna e umbilical de orexina-A em 10 gestações com polihidrâmnios, verificou-se que a orexina-A umbilical estava negativamente correlacionada com o índice de LA e diminuída em casos de polihidrâmnios idiopático, quando comparada com o grupo controlo.

As trocas intramembranares, que consistem na reabsorção de LA e solutos a partir da cavidade amniótica para o sangue fetal através do âmnio, são reguladas por aquaporinas. Estas pertencem à classe de proteínas integrais de membrana que formam poros na membrana celular, estando associadas ao controlo dos canais de água que regulam o fluxo de líquidos. Funcionalmente, as aquaporinas podem ser divididas em duas subfamílias: aquaporinas (AQP) ativas no transporte de água (AQP8, AQP1), e

aquagliceroporinas (AQP9 e AQP3) ativas no transporte de água e pequenas moléculas não polarizadas, como glicerol e ureia. Vários estudos identificaram alterações na expressão de AQP1, 3, 8 e 9 nas membranas corioamnióticas e placentares de gestações com hidrâmnios, o que aparenta ser uma variante adaptativa a situações em que existem níveis não fisiológicos de LA [12, 13].

Segundo Zhu *et al.* [13], em comparação com o grupo de gestações com normal volume de LA, verifica-se um aumento da expressão de AQP8 e AQP9 no âmnio de gestações do grupo em que existe diagnóstico de polihidrâmnios. No córion não existe aumento significativo da expressão da AQP8 nos dois grupos avaliados pelo estudo de 2010, enquanto que a expressão de AQP9 está muito aumentada nos casos de polihidrâmnios. A nível placentar, a expressão de AQP8 e AQP9 apresentava-se diminuída quando comparada com as gestações sem alterações no volume de LA [13].

Alterações na expressão de AQP8 e AQP9 em gestações de termo complicadas por polihidrâmnios de etiologia idiopática permitem inferir que, em casos de polihidrâmnios ligeiro, a AQP8 no âmnio e a AQP9 no âmnio e córion estão sobreexpressas o que favorece a absorção intramembranar. Por outro lado, existe subexpressão de AQP8 e AQP9 a nível placentar, o que diminui o fluxo de líquidos da circulação materna para a circulação fetal. Futuramente, o controlo da expressão das AQP8 e AQP9 pode manter a homeostase do LA [13], constituindo estas moléculas um alvo terapêutico em situações de desregulação do volume de LA [12].

Recentemente foi proposto que o aumento patológico do volume de LA é mais frequente em fetos do sexo masculino. No estudo retrospectivo realizado em 2015 por Stanescu *et al.* [16], foram avaliadas 295 gestações complicadas por polihidrâmnios idiopático, e verificou-se que esta complicação é mais frequente em gestações de fetos do sexo masculino (72.9% fetos do sexo masculino vs. 37.1% fetos do sexo feminino). Para além disto, os níveis de LA estavam mais aumentados nas gestações de fetos do sexo masculino do que nas gestações de fetos do sexo feminino. Após avaliação da produção fetal de urina e da sua importância no desenvolvimento de polihidrâmnios concluiu-se que o aumento do volume do LA é mais comum em fetos do sexo masculino, uma vez que estes têm maior produção de urina [16].

A necessidade de uma melhor compreensão das moléculas intervenientes na complexa regulação do volume de LA deve-se, em parte, ao reduzido número de opções terapêuticas disponíveis. Foi neste sentido que Tanahashi *et al.* [14], verificaram que ratinhos *knockout* para a lipoproteína Lrp4 (*Lrp4^{-/-}*) apresentavam polihidrâmnios no

período perinatal. Esta proteína pertence à família das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a sua ausência pode estar relacionada com dois fenótipos diferentes, que constituem duas possíveis causas de polihidrâmnios: diminuição da capacidade de deglutição e uma subexpressão de AQP1 e AQP9 que podem afetar a clearance de LA [14].

Definição e Diagnóstico Ecográfico de Polihidrâmnios

Existem várias definições de polihidrâmnios igualmente aceites na comunidade científica (tabela 1), as quais têm origem nos vários métodos de quantificação de LA. A quantificação pode ser feita direta, indiretamente ou estimada através de avaliação ecográfica. A medição direta é feita durante procedimentos invasivos como cesariana ou histerotomia. Por sua vez, a medição indireta é realizada por amniocentese recorrendo a técnicas de diluição de corantes. Uma vez que as técnicas apresentadas são demoradas, invasivas e requerem apoio laboratorial, o volume de LA é, habitualmente, estimado por ecografia [12].

Tabela 1. Definições de Polihidrâmnios [11]

Volume de líquido amniótico > 2000 mL
Volume de líquido amniótico > percentil 95 para idade gestacional
Volume de líquido amniótico > percentil 97 para idade gestacional
Índice de líquido amniótico > 24 cm
Índice de líquido amniótico > 25 cm
Bolsa mais profunda de líquido amniótico > 8 cm
Aumento subjetivo de volume de líquido amniótico

Existem quatro métodos de avaliação ecográfica do volume de LA: avaliação subjetiva, medida 2x2, medição da bolsa mais profunda de LA e índice de LA [12].

Para medição da bolsa mais profunda de LA, o útero deve ser dividido em quatro quadrantes e o volume de LA é medido verticalmente na bolsa mais profunda. Valores superiores a 8 cm são diagnósticos de polihidrâmnios. É um método simples sendo por isso o mais utilizado na prática clínica, classificando assim o hidrâmnios em leve (8-11 cm), moderado (12-15 cm) e grave (>16 cm) [3, 12, 17]. Por sua vez, a medida 2x2 é obtida através da multiplicação da profundidade pela largura da bolsa mais profunda de LA [12].

Por fim, o método de quatro quadrantes consiste na medição vertical da bolsa mais profunda de LA de cada quadrante e na soma dos vários valores obtendo-se assim o Índice de Líquido Amniótico (ILA). Este método classifica o polihidrâmnios como ligeiro (ILA de 25-30 cm), moderado (ILA 30.1-35 cm) e grave (ILA > 35.1 cm) [3, 7, 17, 18].

As vantagens da avaliação do LA através da ecografia são a facilidade de execução e reprodutibilidade, enquanto as desvantagens estão relacionadas com o facto de a ecografia ser um método que produz representações em duas dimensões de uma estrutura complexa, que na realidade tem três dimensões [12].

O diagnóstico de polihidrâmnios também pode ser feito quando os valores resultantes da medição da bolsa mais profunda de LA ou o ILA são superiores ao percentil 95 [1].

Apesar das limitações associadas, a estimativa do volume de LA através de avaliação ecográfica mantém-se como o exame padrão para o diagnóstico de polihidrâmnios e sua monitorização ao longo da gestação [11].

Etiologia de Polihidrâmnios

O aumento patológico do volume de LA pode ser causado por diminuição da absorção, tipicamente devida a desregulação da deglutição fetal por malformações fetais gastrointestinais ou alterações neurológicas, ou excessiva produção de LA, por causas metabólicas como a diabetes gestacional, infecções pelo grupo TORCH ou gestações múltiplas [1, 2, 4, 7, 12]. No entanto, na maioria dos casos (50 a 60%) não se encontra nenhuma causa para o desenvolvimento de polihidrâmnios, sendo a etiologia considerada idiopática [1-7, 11, 12, 16, 19]

A presença de uma doença concomitante é diagnosticada em apenas 17% dos casos de polihidrâmnios ligeiro. Em contraste, uma doença subjacente é detetada em 91% dos casos de polihidrâmnios moderado a grave [3]. A proporção de fetos com malformações aumenta com o aumento do volume de LA [20].

Um aumento do risco de desenvolver polihidrâmnios foi, recentemente, associado a abuso de substâncias bem como a tabagismo materno, no entanto, os mecanismos destas potenciais causas ainda não são conhecidos [11].

Investigação Etiológica

Quando o diagnóstico de polihidrâmnios é estabelecido, devemos proceder a investigação adicional para esclarecimento etiológico e prognóstico.

Através de métodos ecográficos, os fetos devem ser examinados de forma minuciosa, avaliando-se a existência de qualquer tipo de malformação fetal, sendo as malformações mais frequentemente subdiagnosticadas a fístula traqueoesofágica, defeitos cardíacos septais e fenda palatina. O cariótipo fetal deve ser obtido em situações em que exista suspeita de malformação fetal [3].

Os testes laboratoriais para identificação da causa de polihidrâmnios devem incluir a avaliação da glicémia trimestral e a Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO), realizada às 24 semanas, que consiste na administração de 75g de glicose e medição da glicémia de forma seriada em jejum, após 1h e após 2h da toma de glicose. O diagnóstico de diabetes gestacional é feito se os valores de glicémia obtidos forem superiores a 92 mg/dL, 180 mg/dL e 153 mg/dL, respetivamente [3]. Devem ainda ser realizadas serologias maternas para rastreio de infeções do grupo TORCH, apesar da existência de medidas terapêuticas limitadas quando a etiologia se deve a infeções congénitas.

Se houver suspeita de anemia fetal devem ser excluídas causas imunológicas bem como doenças hematológicas. Casos de anemia fetal grave estão associados a derrames pleurais e pericárdicos, ascite ou edema da pele fetal. Nestes casos, o pico sistólico da artéria cerebral média (ACM) deve ser medido porque estes fetos têm um risco elevado de apresentarem anemia [3].

Devem ainda ser pesquisados os níveis sanguíneos de fármacos que a grávida possa estar a tomar, de que é exemplo o lítio, associado a elevada incidência de polihidrâmnios [3].

Causas Maternas

Diabetes

A diabetes mellitus é a causa mais frequente de polihidrâmnios. É uma doença caracterizada por hiperglicémia devido a secreção ou ação inadequada de insulina. A sua incidência ronda os 3-9%, distinguindo-se as grávidas com diabetes diagnosticada previamente à gravidez e a maioria das grávidas, que apenas desenvolvem intolerância aos hidratos de carbono durante a gestação. Estes dados são concordantes com aqueles obtidos no estudo retrospectivo realizado por Kollmann *et al.* [1], em que 860 gestações com polihidrâmnios foram estudadas de maneira a definir a causa de tal condição. Das 170 (19.8%) grávidas que apresentavam diagnóstico de diabetes gestacional ou pré-gestacional, 70.6% tinham diagnóstico de diabetes gestacional não insulino-tratada, enquanto que 21.2 % eram insulino-tratadas e 4.7% seriam grávidas com diagnóstico de diabetes prévio à gestação a realizar terapêutica com insulina [1].

Foi proposto que o desenvolvimento de polihidrâmnios se deve ao aumento da produção urinária fetal que se manifesta por poliúria osmótica, como resultado da hiperglicémia fetal, que por sua vez se deve à hiperglicémia materna [2, 7, 10, 11]. Esta evidência é suportada pela forte associação entre os valores elevados de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), que revelam um deficiente controlo glicémico, e a existência de polihidrâmnios [3, 10].

A concentração de glicose no LA reflete o nível de glicémia materna que é transportada para o feto e, conseqüentemente, excretada na urina fetal. A maior fonte de glicose do LA é a urina fetal. A glicémia fetal segue o fluxo de glicose existente no LA, a qual, através da placenta, entra na circulação fetal pelo cordão umbilical, sofrendo metabolização imediata. Parte da glicose que circula na corrente sanguínea fetal é filtrada pelos glomérulos do rim fetal e a restante glicose é reabsorvida a partir dos túbulos renais,

sendo que uma percentagem é excretada na cavidade amniótica sob a forma de urina. A maioria da glicose excretada sob a forma de urina é depois deglutida pelo feto e reabsorvida a nível do trato gastrointestinal superior. Uma concentração de glicose diminuída no LA (<17 mg/dL) revela que existem alterações no metabolismo glicídico a nível fetal e placentar, que podem ser comuns ao mecanismo causador de polihidrâmnios. Deste modo, uma concentração diminuída de glicose no LA poderá ser considerada, no futuro, um parâmetro preditor de prognóstico desfavorável numa situação de polihidrâmnios. Esta medição poderá ser realizada aquando da amniorredução para alívio sintomatológico ou amniocentese genética [21].

As complicações inerentes a uma gestação hiperglicémica poderão ser potenciadas pela existência de aumento patológico do volume de LA. Sabe-se que o diagnóstico de diabetes gestacional no 1º trimestre pode resultar em embriopatia diabética e a um espectro variado de malformações congénitas. A macrosomia fetal causa várias complicações maternas como desproporção cefalopélvica, trabalho de parto prolongado, hemorragia pós-parto, obstipação, lacerações cervicovaginais devido a distócia de ombros. Adicionalmente, existem ainda complicações fetais como asfixia, trauma e distócia de ombros [10, 40].

Para além da diabetes mellitus, percebeu-se que também a diabetes insípida poderá complicar-se com hidrâmnios. Diabetes insípida é uma patologia rara na gravidez (1 em 30 000 gestações) que se caracteriza por poliúria hipoosmolar que pode ser de origem central, nefrogénica ou de tipo transitório, especificamente associada à gestação. Pensa-se que as elevadas quantidades de uma enzima semelhante à vasopressinase produzida pela placenta atinja a circulação fetal, causando o desenvolvimento de diabetes insípida e poliúria que culmina num aumento patológico de volume do LA. O tratamento recomendado para esta patologia durante a gestação consiste na administração intranasal de 5µg de desmopressina, duas vezes por dia [22]. Segundo Pri-Paz *et al.* [23], a exposição a lítio está associada ao desenvolvimento de diabetes insípida fetal.

Tumores Placentares

Corioangioma placentar é o termo utilizado para descrever uma proliferação anormal de vasos ao nível do tecido coriônico [24]. É o tumor placentar benigno mais comum, sendo mais frequente em gestações múltiplas e em gestações de fetos do sexo feminino. Considera-se que surge por volta do 16º dia após a fecundação, apesar de não existir documentação acerca da existência do tumor no 1º trimestre de gestação. Consiste

num angioma benigno não se verificando qualquer potencial de malignização [24, 25]. Tumores com dimensões inferiores a 5 cm são, normalmente, assintomáticos e apresentam baixa probabilidade de causar complicações materno-fetais. No entanto, tumores de grandes dimensões, provavelmente, funcionam como shunts arteriovenosos e são responsáveis por complicações, sendo a mais comum o desenvolvimento de polihidrâmnios [24]. Para além disso, podem ainda condicionar situações de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, descolamento placentar e hemorragia pós-parto [24, 25].

Existem três teorias principais que explicam o aumento de volume de LA no contexto de tumor placentar: a existência de uma obstrução mecânica dos vasos umbilicais pelo tumor, por insuficiência cardíaca associada a desregulação do equilíbrio do LA e ainda por transudação excessiva de fluído a partir das paredes dos vasos tumorais do corioangioma para a cavidade amniótica [24].

Através de métodos ecográficos é possível detetar uma massa ecogénica, de limites bem definidos, diferente do restante tecido placentar, que se projeta para o interior da cavidade amniótica perto da inserção do cordão umbilical. É importante a realização de estudo Doppler de modo a fazer diagnóstico diferencial com teratoma placentar, coágulo sanguíneo ou leiomioma. Esta técnica permite a observação da vascularização tumoral que apresenta, normalmente, fluxo de pulsatilidade semelhante ao observado na artéria umbilical, exceto pelo facto de que pode apresentar shunts arteriovenosos que causam fluxo de baixa resistência. O diagnóstico imagiológico também é possível com a ponderação T2 da ressonância magnética [25].

Antes do atingimento da viabilidade fetal, a existência de um corioangioma associado a complicações exige intervenções que podem ser transfusões seriadas, coagulação da vascularização tumoral através de fetoscopia laser, indução de esclerose vascular com aplicação de álcool absoluto e cirurgia de desvascularização endoscópica. O hidrâmnios poderá ser resolvido através de amniocentese terapêutica e terapêutica materna com indometacina [25].

Perante o diagnóstico de tumor placentar, a gestação deverá ser monitorizada de forma rigorosa com ecografias seriadas com avaliação Doppler, ecocardiograma e cardiotocografia (CTG) fetal, uma vez que as alterações hemodinâmicas a nível placentar podem ocorrer de forma súbita, podendo ter consequências fetais graves [24].

Causas Fetais

Infeções

As infeções pelo grupo TORCH consistem em infeções por toxoplasmose, outras entidades (sífilis, vírus varicela zoster, parvovírus B19), rubéola, citomegalovírus (CMV) e vírus herpes simplex, tendo uma incidência estudada entre 0.3 a 2.9% [26].

Segundo o estudo retrospectivo de Kollmann *et al.* [1], em que foram avaliadas 860 gestações com diagnóstico de polihidrâmnios, destaca-se que 25 (2.9%) grávidas apresentavam infeção pelo grupo TORCH recente e entre estas, 12 (48.0%) estavam infetadas com CMV, 9 (36.0%) com parvovírus B19, 2 (8.0%) com toxoplasmose e 1 (4.0%) com vírus varicela zoster. Infere-se que a incidência aumentada das infeções por CMV e parvovírus B19 que se verificou, se deve ao facto destas serologias não serem rotineiramente realizadas durante a gravidez. Assim, permite-se que estas infeções evoluam de forma silenciosa e indetetável provocando graves complicações fetais e neonatais [1, 11].

O mecanismo mais provável para o desenvolvimento de hidrôpsia fetal e sua possível complicação com hidrâmnios, nas infeções por parvovírus B19, deve-se à existência de anemia resultante de uma crise aplásica. No entanto, verificou-se que o vírus também invade o miocárdio e o fígado pelo que a miocardite ou hepatite podem também contribuir para o aparecimento das alterações hidrópticas.

A infeção por CMV é mais grave quando ocorre entre a 12^a e a 24^a semanas de gestação, altura em que o efeito teratogénico é superior. Os achados ecográficos diagnósticos consistem em hidrâmnios, hidrôpsia fetal, restrição do crescimento fetal, aumento da ecogenicidade intestinal, microcefalia, dilatação ventricular, atrofia cortical e calcificações intracranianas [1].

Intervenções pré-natais com o objetivo de diminuir o desenvolvimento de sequelas a longo prazo poderão ser instituídas, como no caso do CMV em que se preconiza a administração de gamaglobulina imune e no caso da infeção por parvovírus B19 em que a anemia fetal pode ser tratada por transfusão sanguínea intrauterina [1, 11].

O rastreio de infeções pelo grupo TORCH durante o período gestacional não apresenta consenso. Enquanto alguns autores [1] recomendam o rastreio serológico das infeções do grupo TORCH, outros referem que este apenas deve ser realizado em recém-nascidos com malformações ou em gestações com anomalias fetais detetadas ecograficamente, polihidrâmnios, morte fetal, colestase gravídica ou suspeita de infeção materna. Não existe benefício na realização deste rastreio em casos de polihidrâmnios

isolado, especialmente quando diagnosticado no 3º trimestre [26, 27]. Com base no seu estudo mais recente, Kornacki *et al.*, verificou que infecções congénitas como causa de polihidrâmnios têm uma frequência rara [18].

Malformações Fetais

As malformações fetais são a segunda causa mais frequente de polihidrâmnios, podendo estas ser de qualquer órgão ou sistema como enumerado na tabela 2. A sua incidência varia entre 8 a 45%, no contexto de polihidrâmnios [11].

Em relação à prevalência dos vários tipos de malformações, os estudos não apresentam consenso. Segundo Kollmann *et al.* [1], as malformações mais comumente diagnosticadas são defeitos cardíacos (32.9%), seguidas de defeitos génito-urinários (21.9%) e malformações musculoesqueléticas (11.0%). Kornacki *et al.* [18] identificou uma maior percentagem de malformações do sistema gastrointestinal e do sistema nervoso central (SNC). Segundo Yefet *et al.* [28], após avaliação retrospectiva de 134 crianças cuja gestação foi complicada por polihidrâmnios, as malformações fetais mais frequentemente encontradas foram alterações septais cardíacas.

Tabela 2. Causas Fetais de Polihidrâmnios [8]

Alterações Gastrointestinais: Onfalocelo, atresia esófago-gástrica, gastrosquisis
Alterações Sistema Nervoso Central: Anencefalia, defeitos tubo neural
Causas Infeciosas: Parvovírus B19, citomegalovírus, toxoplasmose
Cardiopatias Congénitas: arritmias, displasia tricúspide
Alterações Torácicas: Quilotórax, massas pulmonares
Alterações Renais: Tubulopatias renais
Alterações Esqueléticas: Acondroplasia, displasia tanatofórica
Alterações Neuromusculares: Distrofia miotónica, artrogripose
Alterações Metabólicas: Doença de Gaucher
Alterações Cromossómicas: Trissomia 18, Trissomia 21, Síndrome de Turner
Tumores Fetais: Teratoma sacrococcígeo
Gestações Múltiplas

No que diz respeito à relação entre a gravidade do hidrâmnios e a probabilidade de deteção de malformações fetais, após avaliação retrospectiva de 94 gestações, Kornacki *et al.* [18], verificou que a maioria dos casos (63.8%) correspondiam a polihidrâmnios ligeiro, 20.2% dos casos eram moderados e 16% correspondiam a casos de

polihidrâmnios grave. A frequência geral de anomalias fetais no grupo estudado foi de 11.7% nos casos ligeiros, 26.3% nos casos moderados e 53.3% nos casos graves. Percebeu-se assim que a incidência de malformações fetais se correlaciona significativamente com a gravidade de polihidrâmnios [18]. Mais de 31% das gestações com polihidrâmnios grave (ILA>35 cm) apresentam uma anomalia congénita major como anomalia do SNC, anomalia cardíaca ou gastrointestinal [11]. No entanto, a quantidade de LA não é preditiva do tipo de anomalia [20].

O diagnóstico *de novo* de polihidrâmnios grave no 3º trimestre de gestação é um acontecimento raro, uma vez que quando esta condição é diagnosticada num estado avançado de gravidez tem, habitualmente, um fenótipo ligeiro e não está associada a malformações estruturais fetais [8].

No estudo realizado por Liu *et al.* [8], foram avaliadas 130 gestações com diagnóstico de polihidrâmnios, das quais 30% apresentavam evidência de malformação fetal [8]. Verificou-se que a existência de anomalias neurológicas como hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa combinada com espinha bífida, exposição das meninges e proliferação do tecido coróideu, conduzem a polihidrâmnios. Em casos de anencefalia, pensa-se que o desenvolvimento de polihidrâmnios se deve ao aumento da transudação de fluído devido à exposição das meninges na cavidade amniótica ou ao aumento da produção urinária por inexistência do efeito antidiurético devido ao comprometimento da secreção de vasopressina [2].

A nível gastrointestinal, identificaram-se malformações orofaciais como fenda labial, do palato e atresia do esófago. Segundo Depla *et al.* [29], em 230 gestações de fetos com diagnóstico de fenda orofacial isolada, percebeu-se que a incidência de hidrâmnios é de 6.5%, o que pode ser devido à diminuição da capacidade de deglutição e/ou de absorção a nível do trato gastrointestinal [2, 8, 23]. Não se verificou aumento do risco de outras malformações fetais, talvez porque, neste contexto, quando existe aumento patológico do LA, este aumento é ligeiro [29]. Perlitz *et al.* [30], descreveu um caso de feto com diagnóstico de circular cervical que no 3º trimestre desenvolveu hidrâmnios grave. Considerou-se que a causa deste aumento súbito e tardio do volume de LA se deveu à dificuldade de deglutição, resultante da presença da circular [30].

Foram ainda detetados casos de malformações renais, como ausência congénita de um rim ou derrame renal, situação que causa aumento do volume de LA por disfunção da capacidade miccional fetal [8]. A produção fetal de urina pode ser medida por avaliação volumétrica da bexiga por ecografia bidimensional ou, como mais

recentemente descrito, por ecografia tridimensional [2]. A taxa de produção urinária fetal está significativamente aumentada em casos de hidrâmnios sem malformações fetais concomitantes, mas tal não acontece em casos em que o volume de LA está aumentado e existem malformações fetais que resultam na diminuição da capacidade de deglutição ou absorção a nível gastrointestinal [2]. Estes achados sugerem que se deve ter uma abordagem mais exigente na pesquisa de malformações fetais em casos de aumento do volume de LA sem aumento concomitante da taxa de produção urinária fetal [2].

Anomalias Cromossômicas

Um dos riscos mais preocupantes associado ao diagnóstico de hidrâmnios diz respeito à probabilidade aumentada de anomalias cromossômicas, principalmente aneuploidias. Deste modo, a realização de um cariótipo fetal em casos de polihidrâmnios tem sido sugerida. Segundo a revisão sistemática realizada por Sagi-Dain *et al.* [4], a prevalência de alterações cromossômicas em gestações com polihidrâmnios, que até então se consideravam de causa idiopática, foi de $2.8 \pm 3.7\%$ (média \pm desvio-padrão (DP)). As principais alterações cromossômicas encontradas foram Trissomia 21 e Trissomia 18 [4, 18]. Segundo Liu *et al.* [8], após avaliação de 130 gestações com diagnóstico de polihidrâmnios, 4% tinham como etiologia a existência de anomalias cromossômicas.

A combinação de restrição de crescimento fetal e hidrâmnios tem elevado risco de ter como causa subjacente uma aneuploidia fetal, nomeadamente Trissomia 18 [4]. A incidência de aneuploidias em recém-nascidos de gestações complicadas por hidrâmnios varia entre 0.4 a 10%, sendo que a realização de amniocentese para cariotipagem como rotina não é consensual entre os vários autores [1], defendendo-se que a realização de procedimentos diagnósticos invasivos não é necessária, exceto se existirem malformações fetais no estudo ecográfico [6].

Gestações nas quais se diagnostica hidrâmnios de início precoce devem ser ecográfica e serologicamente avaliadas, estudadas em relação à presença de diabetes mellitus e à presença de anomalias cariotípicas. Após exclusão de causas mais frequentes de polihidrâmnios é importante considerar a Síndrome de Bartter. Consiste numa condição rara com prevalência aproximada de 1 para 1 000 000 de gestações, manifestando-se na infância com sintomas relacionados com o aumento da espoliação urinária de sódio e acidose metabólica hipocaliêmica, com pressão arterial normal ou baixa, apesar do hipoaldosteronismo concomitante [31]. Esta síndrome pode ter duas

apresentações: síndrome de Bartter pré-natal e síndrome de Bartter clássico. Ambas as formas apresentam uma transmissão autossômica recessiva [32]. A variante pré-natal deve-se a mutações com perda de função nos genes que codificam o co-transportador sódio-potássio-cloro sensível à furosemida (NKCC2), o canal de potássio (ROMK) ou a subunidade β do canal de cloro. O funcionamento coordenado destes três transportadores, na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle, permite a reabsorção de 20 a 25% da quantidade total de cloreto de sódio filtrado [32]. Manifesta-se por polihidrâmnios, prematuridade, poliúria pós-natal, hipostenúria e hipercalciúria com nefrocalcinose associada. O diagnóstico pré-natal deve ser realizado por análise bioquímica do LA que poderá revelar elevada concentração de cloretos [31].

Recentemente foi descoberto que um dos genes alterados na Síndrome de Bartter é o *MAGED2* codificado no cromossoma X, expresso na porção espessa do ramo ascendente da ansa de Henle e tubo contornado distal, onde favorece a atividade dos transportadores acima enumerados [32]. O reconhecimento do polihidrâmnios como um fenótipo associado à variante pré-natal da síndrome de Bartter tem implicações clínicas nomeadamente em gestações de fetos do sexo masculino com polihidrâmnios, pois são candidatos a análise genética fetal [32].

Gestações Múltiplas

A incidência de hidrâmnios em gestações múltiplas varia entre 7 a 14%, independentemente da corionicidade [33], sendo a avaliação da bolsa mais profunda de LA o único critério diagnóstico [18]. É mais frequentemente diagnosticada na sua fase mais grave, no final do 2º e início do 3º trimestre, e a prevalência de anomalias aumenta significativamente com grandes quantidades de LA [33].

Tal como se verifica nas gestações simples, nas gestações múltiplas, o diagnóstico de hidrâmnios também é mais frequente no contexto de diabetes gestacional e pode estar associado a malformações fetais ou anomalias cromossômicas [18, 33].

Hidrâmnios consiste numa complicação caracteristicamente identificada na Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF), a qual ocorre em gestações monocoriônicas diamnióticas. Manifesta-se por discordância significativa do volume de LA entre as duas cavidades amnióticas devido à existência de um fluxo anormal de sangue através de comunicações placentares entre os gémeos, o que resulta em achados característicos como diminuição de volume no gémeo dador (oligohidrâmnios) e excesso de volume no gémeo recetor (polihidrâmnios) [34]. Estas gestações têm elevada taxa de morbilidade e

mortalidade neonatal devido a complicações como restrição de crescimento intrauterino seletivo, morte fetal e/ou malformações congênitas [1].

Nas gestações monocoriônicas, as complicações são multifatoriais e consideradas secundárias a desregulação hemodinâmica entre os gémeos e não exclusivamente relacionadas com a quantidade de LA [33]. Nas gestações complicadas por hidrâmnios grave está recomendada uma vigilância mais rigorosa após atingimento da viabilidade fetal, devido ao aumento do risco de morte fetal que se verificou em estudos recentes [33].

Hidrópsia Fetal

Hidrópsia fetal de causa não imunológica consiste na acumulação de líquido extracelular nos tecidos e cavidades serosas, sem evidência de anticorpos circulantes contra antígenos eritrocitários. Enquanto em meados do século passado, a maioria dos casos de hidrópsia fetal eram devidos a doença hemolítica grave por isoimunização Rh, desde a introdução da profilaxia com gamaglobulina anti-D, a maioria dos casos atualmente observados tem origem não imunológica. Uma complicação frequente desta situação consiste no desenvolvimento de hidrâmnios, anemia fetal grave, parto prematuro e hemorragia pós-parto [1].

A hidrópsia fetal de causa não imunológica tem várias causas, nomeadamente malformações cardiovasculares, anomalias cromossômicas, infeções congénitas e doenças metabólicas, sendo, no entanto, a anemia fetal uma das causas mais comuns de hidrópsia fetal. Esta pode dever-se a α -talassémia, doença recessiva que resulta na produção de hemoglobina anómala, dificultando o transporte de oxigénio. Devido à hipoxia tecidual generalizada, os fetos tornam-se hidróticos por volta da 20ª semana de gestação. Fetos homozigóticos têm mortalidade próxima de 100%. Se houver suspeita de hemoglobinopatia, o volume corpuscular eritrocitário fetal deve ser avaliado e, se este revelar microcitose, o estudo eletroforético das hemoglobinas está indicado [1].

A hemorragia feto-materna é uma situação comum, no entanto, apenas raramente resulta em hidrópsia fetal. O diagnóstico é realizado através do teste de Kleihauer-Betke, o qual permite a identificação de eritrócitos fetais no sangue periférico materno. Também os níveis elevados de α -fetoproteína no soro materno são sugestivos deste diagnóstico. A hemorragia fetal resultante de lesão intracraniana ou deficiência da coagulação fetal pode também resultar em hidrópsia fetal não imune [1].

Prognóstico Perinatal

Polihidrâmnios é uma condição associada a um risco aumentado de prognóstico desfavorável, que apresenta como fatores de pior prognóstico o desenvolvimento de restrição de crescimento fetal, parto pré-termo, alteração da tolerância materna à glicose e a existência de malformações congênitas fetais [17, 21]. O parto pré-termo, devido a distensão uterina excessiva e, conseqüentemente, ao aumento da contratilidade das fibras musculares miométriais, é a complicação mais frequente [16].

Esta condição está associada a aumento do risco de complicações obstétricas tais como dispneia materna, parto pré-termo, ruptura prematura de membranas, apresentação fetal desfavorável, prolapso do cordão umbilical, hemorragia pós-parto, macrossomia fetal, patologia hipertensiva da gravidez ou infecções do trato urinário [3, 17, 21, 28]. Em relação ao feto, as complicações que implicam sofrimento fetal estão associadas a indicação para cesariana, aumento da taxa de admissões na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN) e baixo índice de Apgar nos primeiros 5 minutos de vida [3, 17, 28]. Polihidrâmnios é um fator de risco independente para conversão para cesariana, durante o trabalho de parto [17, 35].

Em gestações com polihidrâmnios grave, existe uma maior proporção de malformações fetais quando comparadas com casos de polihidrâmnios ligeiros [1, 18]. Fetos com gestações complicadas por hidrâmnios e malformações fetais têm um maior risco de desenvolverem complicações perinatais. Quanto mais cedo é feito o diagnóstico de polihidrâmnios no decorrer da gestação e quanto maior for a quantidade de LA, maior será o risco de morbidade e mortalidade perinatal [5, 28], devido, essencialmente, à maior prevalência de anomalias no SNC [28]. Com frequência são recém-nascidos que se encontram abaixo do percentil 10, no que ao desenvolvimento estatura-ponderal diz respeito, e cujo parto ocorre, habitualmente, de forma prematura [1].

Segundo Pri-Paz *et al.* [23], um ILA elevado está associado a uma maior frequência de prognóstico desfavorável e a uma taxa de prematuridade de 46% em fetos com hidrâmnios grave [23, 36]. Segundo Sandlin *et al.* [11], a frequência de parto pré-termo no contexto de polihidrâmnios varia entre 11.1% e 29.4%. No estudo retrospectivo realizado por Tashfeen *et al.* [7], 477 gestações com polihidrâmnios foram avaliadas e observou-se um aumento significativo do diagnóstico de polihidrâmnios em idade materna mais avançada. Para além disso, a associação entre diabetes e polihidrâmnios está bem documentada, sendo a mortalidade perinatal superior em gestações diabéticas

do que na população em geral, com uma taxa descrita de 17.4 a 48.0% em 1000 gestações [10].

Uma diminuição gradual do comprimento do colo uterino é verificada em gestações complicadas por hidrâmnios, no entanto, ao contrário do que se poderia pensar, não está relacionado com a gravidade do polihidrâmnios [11]. A existência de restrição do crescimento intrauterino é diagnosticada em 3 a 6% dos casos de polihidrâmnios. A combinação destas duas entidades associa-se a malformações fetais, anomalias cromossômicas ou a combinação de ambas [11]. A mortalidade associada a estes casos é de 59%. Fetos pequenos para a idade gestacional, (fetos com peso à nascença inferior ao percentil 5) em gestações com hidrâmnios, constituem um fator de risco independente para mortalidade perinatal [11].

Segundo Odibo *et al.* [37], polihidrâmnios é uma condição que pode ser autolimitada, resolvendo em 76% dos casos analisados, 37% dos quais correspondem a casos de polihidrâmnios ligeiro. Quanto mais cedo na gestação for realizado este diagnóstico e quando menor for o volume de LA, maior é a probabilidade de resolução. Por outro lado, se a gestação está associada a polihidrâmnios persistente apresenta um aumento significativo na mortalidade perinatal, incluindo um aumento do risco relativo de morte fetal de 7.7 quando comparada com gestações em que o aumento patológico de LA foi resolvido [9]. A associação entre hidrâmnios e morte fetal (após as 20 semanas) foi observada em todas as semanas de gestação sendo mais evidente perto do termo. Deste modo, o diagnóstico de polihidrâmnios constitui um fator de risco independente de morte fetal [9, 37].

Fetos com gestações complicadas por polihidrâmnios idiopático estão associados a um aumento de 2 a 5 vezes da mortalidade após o nascimento e até ao primeiro ano de vida, quando comparados com fetos em cujas gestações não se verificou um aumento do volume de LA [11, 28]. Tendo em conta a análise retrospectiva de 160 gestações por Taskin *et al.* [6], das quais 59 apresentavam diagnóstico de polihidrâmnios idiopático e 101 constituíram o grupo controlo, verificou-se que existem duas complicações frequentemente associadas à condição de polihidrâmnios idiopático que são o parto prematuro e um índice de Apgar relativamente baixo [6]. A existência de baixo índice de Apgar aos 1º e 5º minutos pode estar relacionada com a elevada taxa de partos prematuros que ocorrem em gestações complicadas por hidrâmnios [6, 17].

O diagnóstico de polihidrâmnios isolado constitui um fator de risco independente estatisticamente significativo para descolamento placentar, prolongamento da primeira

fase do trabalho de parto e traçados cardiotocográficos suspeitos com necessidade de indução do trabalho de parto ou cesariana [17, 19]. A existência de traçados cardiotocográficos suspeitos poderá estar relacionada com rutura prematura de membranas e descolamento placentar parcial, resultando em hipoxémia fetal ligeira. Também uma posição desfavorável do cordão umbilical poderá condicionar desacelerações variáveis. Para além disso, a existência de polihidrâmnios tem ainda interferência no estado hemodinâmico placentar e uterino. Com o aumento do volume de LA, a pressão intrauterina aumenta [11], o que pode alterar a suplementação de oxigénio à placenta e ao feto, resultando numa diminuição do pH arterial umbilical [11]. Também o aumento do ILA conduz a uma diminuição do índice de pulsatilidade da ACM, o que revela um desvio do fluxo sanguíneo fetal para os órgãos vitais, sinal importante de sofrimento fetal [19].

Abordagem Terapêutica

A terapêutica de gestações complicadas com hidrâmnios consiste na redução do volume de LA de modo a melhorar a sintomatologia materna e a prolongar a gestação [3]. Tal como exposto na figura 1, a abordagem terapêutica difere consoante a presença ou não de sintomatologia materna. Se após o diagnóstico ecográfico de polihidrâmnios a grávida se apresenta assintomática, a abordagem deve ser expectante fazendo-se uma vigilância fetal rigorosa. Em pacientes assintomáticas, o hidrâmnios idiopático poderá, numa elevada percentagem de casos, resolver-se espontaneamente [11]. Estes casos têm indicação para seguimento ecográfico regular até ao final da gestação.

Se, pelo contrário, a dispneia materna é grave ou que se prevê o desenvolvimento de complicações obstétricas, devemos instituir terapêutica médica, amniorreduções seriadas ou uma combinação de ambas as abordagens [3, 11].

Em casos de hidrôpsia fetal, deve ser investigado se a causa é de etiologia imune ou não imune, pesquisando-se anticorpos maternos e avaliando-se a ACM, sabendo que a evolução para métodos mais invasivos como cordocentese pode estar indicada para comprovação de anemia fetal [11].

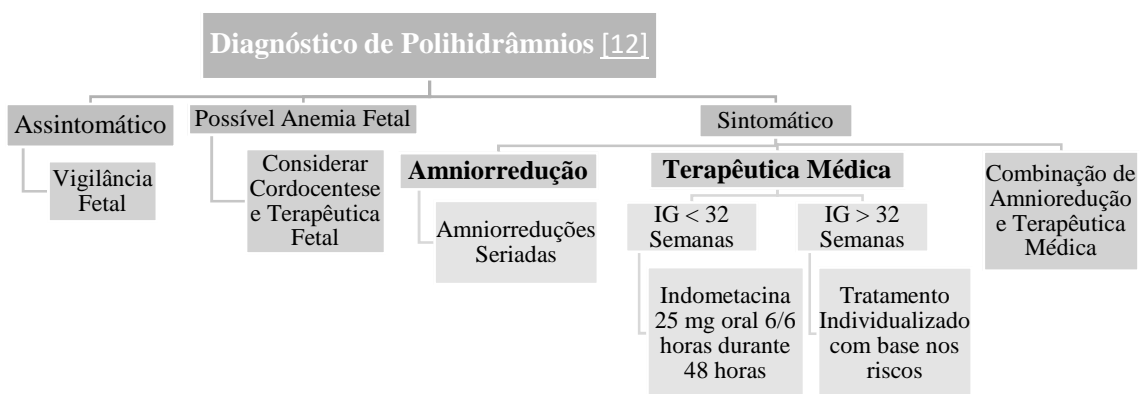


Figura 1. Abordagem terapêutica de gestações complicadas com polihidrâmnios consoante a sintomatologia materna.

Terapêutica Médica

Inibidores da Síntese das Prostaglandinas

O mecanismo de ação dos inibidores da síntese das prostaglandinas consiste na redução da produção urinária fetal por diminuição da resposta fisiológica às prostaglandinas a nível da vascularização renal. Estes fármacos estimulam a ação da vasopressina o que permite maior absorção de água ao nível das porções distais do

nefrônio fetal. Existe ainda estimulação da reabsorção de fluido pelos pulmões fetais com um aumento da respiração fetal e uma potencial diminuição da produção de líquido a nível pulmonar. Para além disso, os inibidores da síntese das prostaglandinas favorecem a transferência de fluídos a nível das membranas fetais [3, 11].

O fármaco mais frequentemente utilizado é a indometacina. Acerca da dose mais apropriada não existe consenso entre os investigadores, no entanto, segundo Sandlin *et al.* [11], um esquema aceitável consiste na administração de 25 mg por via oral a cada 6 horas até 48 horas. Segundo estudos recentes, a eficácia da terapêutica com indometacina foi demonstrada em polihidrâmnios de várias etiologias, como nos casos associados a diabetes, síndrome de transfusão feto-fetal ou mesmo nos casos idiopáticos.

Em relação aos efeitos adversos, a nível materno, estes relacionam-se com alterações ligeiras a nível gastrointestinal como náusea ou dor epigástrica. Raramente existe oligúria, diminuição da função renal, insuficiência renal com edema pulmonar ou icterícia colestática. A nível fetal pode resultar em oligohidrâmnios ou encerramento do canal arterial, o qual resolve 24 horas após descontinuação do tratamento. Se for necessário manter a terapêutica por mais de 48 horas, a gestação deve ser acompanhada por um cardiologista pediátrico e deve ser realizado um ecocardiograma fetal após 24 horas do início do tratamento. Este exame deve ser repetido semanalmente para monitorização da função cardíaca e avaliação do canal arterial, dimensões e contratilidade do ventrículo direito bem como regurgitação da válvula tricúspide. Uma complicação potencialmente fatal mas rara, relacionada com a exposição fetal à indometacina durante a gestação, consiste na perfuração intestinal e desenvolvimento de enterocolite necrotizante [11].

Recentemente tem-se considerado a utilização de sulindac, um fármaco pertencente à classe dos anti-inflamatórios não-esteroides que quando administrado em gestações complicadas por polihidrâmnios possibilita a diminuição do volume de LA. Existem alguns estudos recentes que relatam uma menor probabilidade de encerramento do canal arterial fetal quando comparado com o efeito da indometacina. [3, 11]. No entanto, a eficácia do sulindac ainda não foi confirmada [3].

Amniorredução

Amniorredução consiste na aspiração de um determinado volume de LA, acerca do qual não existe consenso. A intervenção está concluída quando o ILA atinge valores entre 15 a 20 cm, medidos por ecografia, ou a pressão intra-amniótica diminui para

valores inferiores a 20 mmHg. Tipicamente, são removidos, aproximadamente, 1 a 5 L de LA [11].

Este procedimento é realizado com o objetivo de prolongar a gestação e em casos de grávidas com diagnóstico de polihidrâmnios grave, que apresentem sintomas como dor de difícil controlo ou dificuldade respiratória, por grande distensão uterina [36].

A taxa de complicações associada a este procedimento não foi elevada quando considerado o elevado risco de parto pré-termo tipicamente associado a casos de polihidrâmnios grave [38]. Considera-se que existe um aparente benefício na amniorredução de grande volume no que diz respeito ao prolongamento da gestação [38] e ao alívio dos sintomas maternos, no entanto, o valor do procedimento na prevenção de parto pré-termo não foi claramente comprovado [39].

Também Kleine *et al.* [36] avaliou 135 gestações com hidrâmnios das quais 44 (32.6%) foram intervencionadas com amniorredução para melhoria sintomatológica, não se tendo observado um aumento do risco de complicações.

Os riscos associados a este procedimento consistem em parto pré-termo, morte fetal, descolamento placentar, rutura prematura de membranas ou infeção intrauterina. A repetição do procedimento pode ser necessária, podendo ser realizada a partir do dia seguinte à primeira intervenção ou quando os sintomas da grávida forem indicativos [11].

O estudo recente realizado por Dickinson *et al.* [38] avaliou de forma retrospectiva 138 gestações nas quais foram realizadas 271 amniorreduções, no qual se observou uma taxa de prematuridade de 51.4% e uma taxa de morte fetal de 8.7%. No entanto, como o diagnóstico de polihidrâmnios por si só já está associado a elevadas taxas de complicações gestacionais, as complicações descritas podem ter sido influenciadas pela quantidade excessiva de LA [36, 38].

Terapêutica Fetal

A terapêutica fetal, neste caso, consiste na realização de transfusões fetais de unidades de concentrado eritrocitário. Esta deve ser iniciada quando o nível de hemoglobina fetal é de 4-6 DP abaixo da média para a idade gestacional. Está indicada em casos de anemia fetal grave por isoimunização Rh, hemorragia feto-materna, infecção por parvovírus B19, corioangioma placentar e em complicações hemorrágicas após terapêutica por fetoscopia laser nos casos de STFF [36, 38].

Existem várias técnicas nomeadamente a transfusão intraperitoneal que consiste na introdução dos eritrócitos na cavidade peritoneal, com consequente absorção das

células pelo sistema linfático fetal e a transfusão intravascular que pode ser realizada por cordocentese, usando como via de acesso a porção intrahepática da veia umbilical ou por cardiocentese. As complicações relacionadas com a técnica consistem em rutura prematura de membranas, infecção intrauterina, cesariana de emergência, morte fetal e morte neonatal [36, 38].

Terapêuticas Experimentais

Como a produção fetal de urina constitui a fonte primária de LA e como alterações na produção de urina podem significativamente alterar a dinâmica fisiológica do volume de LA, o efeito da administração de hormona antidiurética tem vindo a ser estudado. Foi demonstrado que a administração de desmopressina (1-desamino-8-D-arginina vasopressina), uma forma sintética da vasopressina resultou num efeito antidiurético fetal persistente, sem efeitos cardiovasculares e sem alterações na capacidade de deglutição fetal. Apesar de ainda não ser possível retirar conclusões definitivas, a literatura existente indica que esta poderá ser uma terapêutica potencialmente benéfica em casos de polihidrâmnios [3].

Outro potencial terapêutico baseia-se na desregulação da expressão de aquaporinas 1, 8 e 9, na placenta, córion e âmnio em gestações complicadas com hidrâmnios. Infere-se que a expressão de AQP1 represente uma resposta compensatória à presença de polihidrâmnios e, sendo este facto comprovado, a sua inibição poderá ser benéfica na terapêutica destas gestações [3].

Monitorização de Gestações com Hidrâmnios

Após o diagnóstico de polihidrâmnios deve ser pesquisada a sua etiologia com recurso a testes de rastreio de diabetes gestacional, como a PTGO, e a avaliação ecográfica para identificação de malformações fetais, tal como exposto na figura 2. A amniocentese e a realização de cariótipo fetal têm indicação para esclarecimento etiológico no contexto de malformação fetais já diagnosticadas ecograficamente. No entanto, e apesar de não existir consenso entre os investigadores, estes procedimentos invasivos também podem estar indicados em casos onde não houve deteção de malformações fetais por ecografia, na medida em que estas poderão estar a ser subdiagnosticadas. Nestes casos, a existência de marcadores sugestivos de anomalias fetais ou cromossômicas são indicativos de realização de amniocentese e análise do cariótipo fetal [11].

Consoante a idade gestacional em que o diagnóstico de hidrâmnios é feito, a abordagem é diferente, essencialmente devido à ausência de maturidade pulmonar desde a viabilidade até perto das 32 semanas [11].

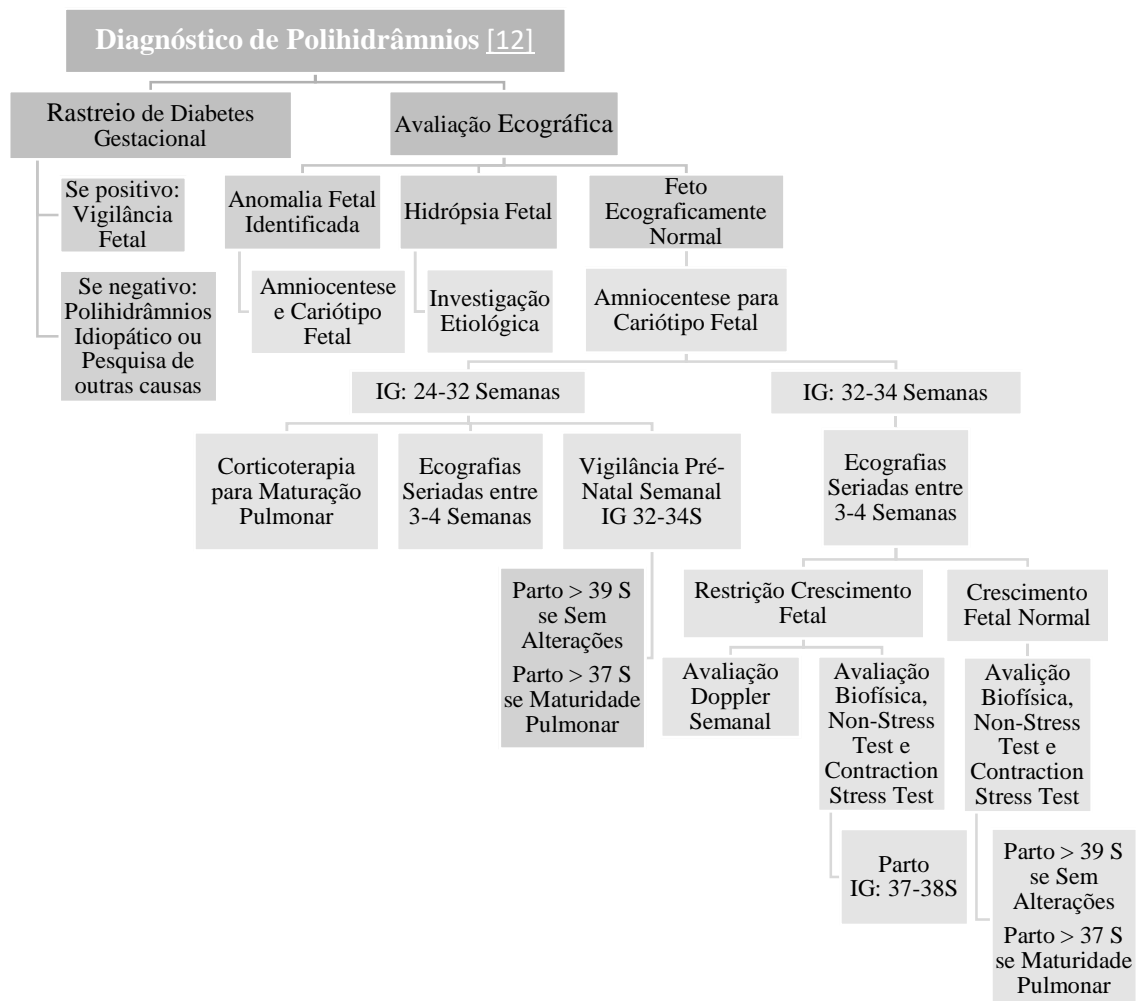


Figura 2. Monitorização de gestações complicadas com hidrâmnios desde o diagnóstico até ao parto.

Monitorização Fetal

Perante um diagnóstico de polihidrâmnios quer seja idiopático, quer seja relacionado com alguma etiologia definida, detetou-se a existência de uma associação entre o índice de LA e um aumento dos valores de circunferência abdominal, propondo-se a sua medição criteriosa de modo a avaliar as complicações fetais. O crescimento fetal desproporcionado foi também observado associado a condições como diabetes mellitus [40].

Segundo Ipek *et al.* [40], após avaliação retrospectiva de 108 gestações com diagnóstico de polihidrâmnios, percebeu-se que existe um aumento nos percentis das medidas de diâmetro biparietal e circunferência abdominal e uma diminuição no percentil do comprimento do fémur fetal no 3º trimestre, relativamente ao 2º trimestre. Podemos encontrar um comprimento do fémur fetal diminuído e um rácio comprimento fémur fetal/diâmetro biparietal diminuído, especialmente em fetos macrossómicos no 3º trimestre de gestação [40]. Pri-Paz *et al.* [23] recomendam que, após diagnóstico de polihidrâmnios, a monitorização deve ser feita de forma semanal e o parto programado para as 39 semanas de gestação.

Parto

Não existe contra-indicação absoluta para indução do trabalho de parto ou para o uso de ocitocina ou prostaglandinas no contexto de polihidrâmnios, no entanto, o seu uso não controlado pode resultar em descolamento placentar, prolapso do cordão umbilical ou rutura súbita das membranas. É também importante considerar o risco de hemorragia pós-parto devido a atonia uterina por distensão excessiva [3]. No entanto, segundo o estudo retrospectivo de caso-controlo realizado por Karahanoglu *et al.* [41], esta disfunção uterina não condicionou complicações uterotónicas como hemorragia pós-parto abundante com necessidade de transfusão sanguínea ou cirurgia.

Devido à distensão excessiva do útero poderá ser ativado um sistema sensível à pressão uterina, com capacidade de iniciar a contração uterina, e consequentemente o trabalho de parto de forma prematura [6]. Por outro lado, esta distensão uterina excessiva torna o miométrio menos responsivo a terapêutica com ocitocina podendo resultar num prolongamento da fase ativa do parto [19, 41].

Durante o trabalho de parto é importante que se reavalie, frequentemente, a apresentação fetal, uma vez que uma modificação para apresentação transversa ou pélvica pode ocorrer intraparto [3]. A monitorização do trabalho de parto, em caso de

polihidrâmnios, deve ser idêntica a situações com volume de LA normal. A amniotomia pode ser realizada em caso de apresentação alta e móvel. Em casos em que ocorre ausência de modificação cervical após mais de 4 horas de tratamento com ocitocina antes de atingir 5 cm de dilatação ou após 2 horas sem modificações após atingimento dos 5 cm de dilatação, deve ser realizada uma cesariana [35].

Gestações com polihidrâmnios grave apresentaram com mais frequência partos pré-termo e por cesariana eletiva do que aqueles casos em que foi feito diagnóstico de polihidrâmnios ligeiro [1]. São indicações para a realização de uma cesariana eletiva a existência de macrossomia, sofrimento fetal, apresentação desfavorável, má progressão do trabalho de parto, descolamento placentar ou prolapso do cordão umbilical [6, 8, 16].

Estudos recentes [5] demonstraram que o diagnóstico de polihidrâmnios idiopático influencia o tipo de parto. Verificou-se um aumento na taxa de cesarianas, que foi de 43.1% comparada com 21.5% em gestações com índice de LA normal.

O tipo de parto deve ser baseado em indicações obstétricas e não ser exclusivamente dependente da presença de polihidrâmnios [23].

Referenciação

Sempre que o diagnóstico de polihidrâmnios é confirmado, a grávida deve ser referenciada a um centro de especializado em cuidados neonatais, para que a detecção de anomalias seja feita de forma precisa e precoce [7].

Conclusões

A relevância clínica de gestações complicadas por hidrâmnios é significativa devido à relação com malformações fetais congénitas, prognóstico desfavorável e mortalidade perinatal. Existem múltiplas definições e métodos de medição do volume de LA aceites pela comunidade científica, no entanto, a metodologia mais frequentemente utilizada na prática clínica consiste na estimativa do volume de LA ecograficamente, sendo que valores de ILA superiores a 24 cm e medidas de bolsa mais profunda superiores a 8 cm são diagnósticos de polihidrâmnios [11].

Alterações nas vias e processos responsáveis pela regulação do volume de LA podem resultar em hidrâmnios, nomeadamente alterações congénitas, cromossómicas, metabólicas maternas ou infeções. No entanto, a maioria dos casos de hidrâmnios diagnosticados são idiopáticos [3, 11].

Gestações complicadas por polihidrâmnios devem ser vigiadas por especialista em Medicina Materno-Fetal. Existem vantagens, desvantagens, riscos e complicações associados a cada abordagem terapêutica e, portanto, cada caso deve ser estudado de forma individualizada de acordo com a idade gestacional, co-morbilidades maternas e presença ou não de malformações fetais.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Dr. Rui Marques de Carvalho pela disponibilidade demonstrada para a orientação do presente Trabalho Final. A sua ajuda foi crucial na escolha do tema bem como na recolha e organização da informação.

Ao Tiago, pelas revisões minuciosas, motivação, paciência e companhia de todas as horas. Pela sua capacidade de me fazer querer ser sempre melhor, por mim e pelas pessoas que um dia acompanharei e tratarei.

Aos meus pais e ao João, por nunca me deixarem desistir, assumindo as minhas batalhas como suas e acompanhando de perto cada passo, desde sempre. Sem a sua dedicação não estaria aqui.

Referências Bibliográficas

1. Kollmann, M., *et al.* (2014) Etiology and perinatal outcome of polyhydramnios. *Ultraschall in der Medizin / European Journal of Ultrasound* 35:350-356.
2. Lee, S.M., *et al.* (2010) Measurement of fetal urine production to differentiate causes of increased amniotic fluid volume. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 36:191-195.
3. Hamza, A., *et al.* (2013) Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 73:1241-1246.
4. Sagi-Dain, L. and Sagi, S. (2015) Chromosomal aberrations in idiopathic polyhydramnios: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Genetics* 58:409-415.
5. Khan, S. and Donnelly, J. (2017) Outcome of pregnancy in women diagnosed with idiopathic polyhydramnios. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 57:57-62.
6. Taskin, S., *et al.* (2013) Perinatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. *Interventional Medicine and Applied Science* 5:21-25.
7. Tashfeen, K. and Hamdi, I.M. (2013) Polyhydramnios as a predictor of adverse pregnancy outcomes. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 13:57-62.
8. Liu, L.L., Pang, L.H. and Deng, B.Y. (2016) Prenatal Diagnosis and Pregnancy Outcome Analysis of Polyhydramnios. *Fetal and Pediatric Pathology* 35:21-28.
9. Pilliod, R.A., *et al.* (2015) The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 213:410.e1-410.e6.
10. Idris, N., *et al.* (2010) Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 36:338-343.
11. Sandlin, A.T., Chauhan, S.P. and Magann, E.F. (2013) Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios. *Journal of Ultrasound in Medicine* 32:851-863.
12. Dubil, E.A. and Magann, E.F. (2013) Amniotic fluid as a vital sign for fetal wellbeing. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine* 16:62-70.
13. Zhu, X., *et al.* (2010) The expression of aquaporin 8 and aquaporin 9 in fetal membranes and placenta in term pregnancies complicated by idiopathic polyhydramnios. *Early Human Development Journal* 86:657-663.
14. Tanahashi, H., *et al.* (2016) Polyhydramnios in Lrp4 knockout mice with bilateral kidney agenesis: Defects in the pathways of amniotic fluid clearance. *Scientific Reports Nature* 6:20241.
15. Cho, G.J., *et al.* (2015) Decreased umbilical orexin-A level is associated with idiopathic polyhydramnios. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 94:295-300.
16. Stanescu, A.D., *et al.* (2015) Idiopathic polyhydramnios and fetal gender. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 291:987-991.
17. Magann, E.F., *et al.* (2010) Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 36:268-277.
18. Kornacki, J., *et al.* (2017) Polyhydramnios - frequency of congenital anomalies in relation to the value of the amniotic fluid index. *Ginekologia Polska Journals* 88:442-445.
19. Aviram, A., *et al.* (2015) Association of isolated polyhydramnios at or beyond 34 weeks of gestation and pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 125:825-832.

20. Abele, H., *et al.* (2012) Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagnosis and Therapy* 32:251-255.
21. Ogawa, M., *et al.* (2012) Clinical significance of amniotic fluid glucose concentration in polyhydramnios. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25:1073-1076.
22. Weinberg, L.E., Dinsmoor, M.J. and Silver, R.K. (2010) Severe hydramnios and preterm delivery in association with transient maternal diabetes insipidus. *Obstetrics & Gynecology* 116:547-549.
23. Pri-Paz, S., *et al.* (2012) Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 39:648-653.
24. Ghosh, B. and Byrd, L.M. (2011) Placental chorioangioma - an unusual cause of acute polyhydramnios with an isolated rise in maternal serum ALT: a clinical marker of disease and/or risk? *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 31:663-664.
25. Kodandapani, S., *et al.* (2012) Chorioangioma of placenta: a rare placental cause for adverse fetal outcome. *Case Reports in Obstetrics & Gynecology*, 2012:913878.
26. Pasquini, L., *et al.* (2016) Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Prenatal Diagnosis* 36:290-293.
27. Fayyaz, H. and Rafi, J. (2012) TORCH screening in polyhydramnios: an observational study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 25:1069-1072.
28. Yefet, E. and Daniel-Spiegel, E. (2016) Outcomes From Polyhydramnios With Normal Ultrasound. *Pediatrics* 137:e20151948.
29. Depla, A.L., *et al.* (2017) Polyhydramnios in isolated oral cleft pregnancies: incidence and outcome in a retrospective study. *Prenatal Diagnosis* 37:162-167.
30. Perlitz, Y., Ben-Shlomo, I. and Ben-Ami, M. (2010) Acute polyhydramnios in term pregnancy may be caused by multiple nuchal cord loops. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 35:253-254.
31. Preshaw, J. and Pillai, M. (2014) Severe early onset hydramnios in a singleton pregnancy due to antenatal Bartter syndrome. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 34:274-275.
32. Knoers, N.V. and Bindels, R.J. (2016) MAGE-D2 and the Regulation of Renal Salt Transporters. *The New England Journal of Medicine* 374:1888-1890.
33. Hernandez, J.S., *et al.* (2012) Hydramnios in twin gestations. *Obstetrics & Gynecology* 120:759-765.
34. Chon, A.H., *et al.* (2014) Midtrimester isolated polyhydramnios in monochorionic diamniotic multiple gestations. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 211:303.e1-303.e5.
35. Zeino, S., *et al.* (2017) Delivery outcomes of term pregnancy complicated by idiopathic polyhydramnios. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 46:349-354.
36. Kleine, R.T., *et al.* (2016) Pregnancy outcomes in severe polyhydramnios: no increase in risk in patients needing amnioreduction for maternal pain or respiratory distress. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 29:4031-4034.
37. Odibo, I.N., *et al.* (2016) Idiopathic polyhydramnios: persistence across gestation and impact on pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 199:175-178.
38. Dickinson, J.E., *et al.* (2014) Amnioreduction in the management of polyhydramnios complicating singleton pregnancies. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 211:434.e1-434.e7.

39. Thompson, A., *et al.* (2013) Amnioreduction in a singleton pregnancy: a systematic review. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 33:764-767.
40. Ipek, A., *et al.* (2016) Foetal biometry in polyhydramnios: Does femur length fall behind? *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 36:312-317.
41. Karahanoglu, E., *et al.* (2016) Intrapartum, postpartum characteristics and early neonatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 36:710-714.